

PCT/JP 2004/005504

25. 5. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 17 JUN 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 4 月 1 8 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 1 4 1 7 2
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 1 4 1 7 2]

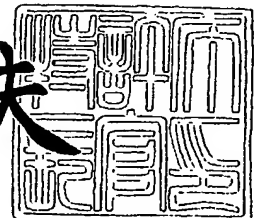
出 願 人
Applicant(s): 小 野 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 4 月 2 8 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 4 - 3 0 3 6 8 4 8

【書類名】 特許願

【整理番号】 AKJP-15

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D211/14

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社

 【氏名】 西崎 稔

【発明者】

 【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目5番2号 小野薬品工業株式会社

 【氏名】 林 一也

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社

 【氏名】 巾下 広

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社

 【氏名】 柴山 史朗

【特許出願人】

 【識別番号】 000185983

 【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

 【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

 【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 029595

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

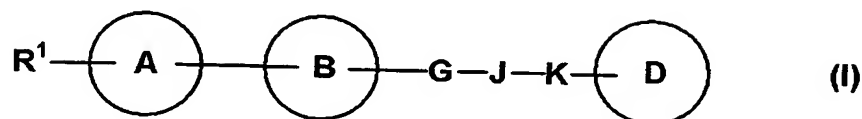
【書類名】 明細書

【発明の名称】 含窒素複素環誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、
環Aは、さらに置換基を有していてもよい少なくとも1つの窒素原子を有する環状基を表わし、

環Bは、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aと結合手で結合し、

Gは、結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

Jは、置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサー

Kは、結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

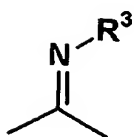
環Dは、Jの置換基と一緒になって環を形成していてもよい置換基を有していてもよい環状基を表わす。〕

で示される化合物またはそれらの塩。

【請求項 2】 Jの置換基を有していてもよい水素結合受容基がカルボニル基、チオカルボニル基、イミノ基、スルホニル基またはスルフィニル基を含有する基である請求項1記載の化合物。

【請求項 3】 Jが $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CSNR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CS}-$ 、 $-\text{O-CS}-$ 、 $-\text{CS-O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O-SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SONR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}-$ 、 $-\text{O-SO}-$ 、 $-\text{SO-O}-$ (R^2 は水素原子または置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい環状基を表わす。) または

【化2】



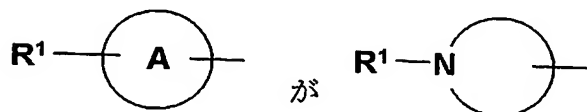
(式中、 R^3 は水素原子、シアノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい環状基を表わす。) である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 環Dの環状基が、一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 環Dの環状基が、C3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項6】

【化3】

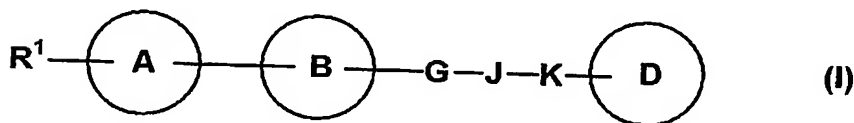


である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項8】 一般式 (I)

【化4】



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、

環Aは、さらに置換基を有していてもよい少なくとも1つの窒素原子を有する環状基を表わし、

環Bは、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、

Gは、結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

Jは、置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサー

Kは、結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

環Dは、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、

環Dは、Jの置換基と一緒に環を形成していてもよい置換基を有していてもよい環状基を表わす。]

で示される化合物またはそれらの塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項9】 ケモカインレセプター拮抗剤である請求項8記載の組成物。

【請求項10】 ケモカインレセプターがCCR5である請求項9記載の組成物。

【請求項11】 ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症予防および／または治療剤である請求項9記載の組成物。

【請求項12】 後天性免疫不全症候群(AIDS)予防および／または治療剤である請求項9記載の組成物。

【請求項13】 移植臓器拒絶反応予防および／または治療剤である請求項9記載の組成物。

【請求項14】 請求項1記載の化合物またはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCR5に起因する疾患の予防および／または治療方法。

【請求項15】 CCR5に起因する疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染、後天性免疫不全症候群である請求項14記載の予防および／または治療方法。

【請求項16】 CCR5に起因する疾患が、移植臓器拒絶反応である請求項14記載の予防および／または治療方法。

【請求項17】 CCR5に起因する疾患の予防または治療剤を製造するための請求項1記載の化合物またはそれらの塩の使用。

【請求項18】 CCR5に起因する疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染、後天

性免疫不全症候群である請求項 17 記載の使用。

【請求項 19】 CCR5 に起因する疾患が、移植臓器拒絶反応である請求項 17 記載の使用。

【請求項 20】 プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン阻害剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤を組み合わせる請求項 11 記載の組成物。

【請求項 21】 プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン阻害剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤を組み合わせる請求項 12 記載の組成物。

【請求項 22】 免疫抑制剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤を組み合わせる請求項 13 記載の組成物。

【請求項 23】 免疫抑制剤が、タクロリムス (FK506)、サイクロスポリン、シロリムス (ラパマイシン)、コルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェレートモフェチルである請求項 22 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬として有用なケモカインレセプター拮抗作用を有する含窒素複素環誘導体、その製造方法および用途に関する。

【0002】

【発明の背景】

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。

【0003】

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある

特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

【0004】

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK T細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

【0005】

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MIP3 β 、SLCとその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない (J. Exp. Med., 189(3), 451 (1999))。

【0006】

MDC、TARCとその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル (P. acnes + LPS) において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNF α 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933 (1998))。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数

を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunology, 163, 403 (1999))。

【0007】

MCP-1とその受容体であるCCR2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球、マクロファージの浸潤に対する抑制効果を示した (Kidney Int., 51, 770 (1997))。

【0008】

このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

【0009】

ヒト免疫不全ウイルス（以下、HIVと略する。）感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（AIDS）と呼ばれている。）は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

【0010】

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、（1）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるHIVの増殖抑制、（2）免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

【0011】

HIVは、免疫系の中樞を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知られている (Cell, 52, 631 (1985))。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚

組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際にかかわるCD4分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。

【0012】

1996年になって、CD4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてフージン (Fusin) という細胞膜蛋白が同定された (Science, 272, 872 (1996))。このFusin分子は、ストローマ細胞由来因子-1 (Stromal Derived Factor-1: SDF-1と略する。) の受容体 (すなわち、CXCR4である) であることが証明された。更に、インビトロでSDF-1が、T細胞指向性 (X4) HIVの感染を特異的に抑制することも証明された (Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996))。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。

【0013】

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性 (R5) HIVが感染する際に利用されることが発見された (Science, 272, 1955 (1996))。

【0014】

従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。また当初、HIV感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はCXCR4のアンタゴニストであることが示された例もある (Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

【0015】

従って、HIVとCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。

【0016】

以上から、ケモカインレセプターは、各種炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染に深く関与していると考えられる。例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウィルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等に関与していると考えられる。

【0017】

【従来の技術】

CCR5拮抗薬としては、ビピペリジン誘導体が数多く知られている（例えば、特許文献1～2）。

【0018】

また、1-（4-ピリジニル）ピペラジン誘導体も数多く知られている（例えば、特許文献3～6）。

【0019】

さらに、トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体も知られている（例えば、特許文献7～8）。

【0020】

【特許文献1】

国際公開第01/77101号パンフレット

【特許文献2】

国際公開第02/81449号パンフレット

【特許文献3】

国際公開第00/66558号パンフレット

【特許文献4】

国際公開第00/66559号パンフレット

【特許文献5】

国際公開第00/66141号パンフレット

【特許文献6】

国際公開第02/79157号パンフレット

【特許文献7】

国際公開第01/40227号パンフレット

【特許文献8】

国際公開第02/74770号パンフレット

【解決しようとする課題】

後天性免疫不全症候群、HIV感染、移植臓器拒絶反応等の予防または治療剤は、医薬品として有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なCCR5拮抗剤の開発が切望されている。

【0021】

【問題を解決するための手段】

本発明者らは、CCR5に対して拮抗する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)で示される本発明化合物が、目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

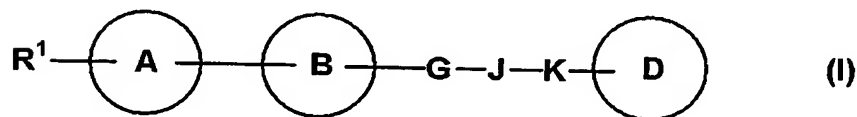
【0022】

すなわち、本発明は、

(1) 一般式(I)

【0023】

【化5】



【0024】

[式中、R¹は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、環Aは、さらに置換基を有していてもよい少なくとも1つの窒素原子を有する環状基を表わし、環Bは、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aと結合手で結合し、

Gは、結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

Jは、置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサー

Kは、結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

環Dは、Jの置換基と一緒に環を形成していてもよい置換基を有していてもよい環状基を表わす。]

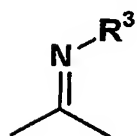
で示される化合物またはそれらの塩、

(2) Jの置換基を有していてもよい水素結合受容基がカルボニル基、チオカルボニル基、イミノ基、スルホニル基またはスルフィニル基を含有する基である前記(1)記載の化合物、

(3) Jが $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CSNR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CS}-$ 、 $-\text{O-CS}-$ 、 $-\text{CS-O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O-SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{-O}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SONR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}-$ 、 $-\text{O-SO}-$ 、 $-\text{SO-O}-$ (R^2 は水素原子または置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい環状基を表わす。) または

【0025】

【化6】



【0026】

(式中、 R^3 は水素原子、シアノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい環状基を表わす。) である前記(1)記載の化合物、

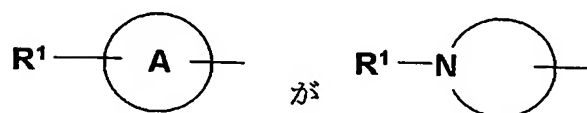
(4) 環Dの環状基が、一部または全部が飽和されていてもよい $\text{C}_3 \sim 15$ の単環、二環または三環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環である前記(1)記載の化合物、

(5) 環Dの環状基が、C 3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環である前記(1)記載の化合物、

(6)

【0027】

【化7】



【0028】

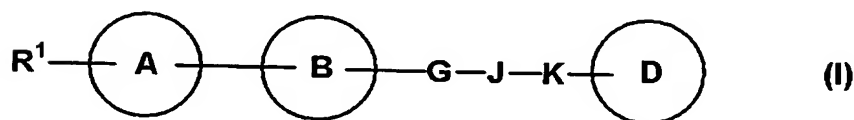
である前記(1)記載の化合物、

(7) 前記(1)記載の化合物のプロドラッグ、

(8) 一般式(I)

【0029】

【化8】



【0030】

[式中、R¹は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、

環Aは、さらに置換基を有していてもよい少なくとも1つの窒素原子を有する環状基を表わし、

環Bは、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、

Gは、結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

Jは、置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサー

Kは、結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、

環Dは、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、

環Dは、Jの置換基と一緒に環を形成していてもよい置換基を有して

もよい環状基を表わす。]

で示される化合物またはそれらの塩を含有してなる医薬組成物、

(9) ケモカインレセプター拮抗剤である前記(8)記載の組成物、

(10) ケモカインレセプターがCCR5である前記(9)記載の組成物、

(11) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症予防および／または治療剤である前記(9)記載の組成物、

(12) 後天性免疫不全症候群(AIDS)予防および／または治療剤である前記(9)記載の組成物、

(13) 移植臓器拒絶反応予防および／または治療剤である前記(9)記載の組成物、

(14) 前記(1)記載の化合物またはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCR5に起因する疾患の予防および／または治療方法、

(15) CCR5に起因する疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染、後天性免疫不全症候群である前記(14)記載の予防および／または治療方法、

(16) CCR5に起因する疾患が、移植臓器拒絶反応である前記(14)記載の予防および／または治療方法、

(17) CCR5に起因する疾患の予防または治療剤を製造するための前記(1)記載の化合物またはそれらの塩の使用、

(18) CCR5に起因する疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染、後天性免疫不全症候群である前記(17)記載の使用、

(19) CCR5に起因する疾患が、移植臓器拒絶反応である前記(17)記載の使用、

(20) プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン阻害剤から選ばれる1種または2種以上の剤を組み合わせる前記(11)記載の組成物、

(21) プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン阻害剤から選ばれる1種または2種以上の剤を組み合わせる前記(12)記載の組成物、

(22) 免疫抑制剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤を組み合わせる前記 (13) 記載の組成物、

(23) 免疫抑制剤が、タクロリムス (FK506)、サイクロスポリン、シロリムス (ラパマイシン)、コルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェレートモフェチルである前記 (22) 記載の組成物、

(24) 前記 (1) 記載の化合物またはそれらの塩の製造方法等に関する。

【0031】

一般式 (I) 中、 R^1 によって表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状の炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状の炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基」が挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の直鎖状または分枝状 C1~10 アルキル基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルケニル基」としては、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル基等の直鎖状または分枝状 C2~10 アルケニル基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルキニル基」としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジイニル、デシニル、デカジイニル基等の直鎖状または分枝状 C2~10 アルキニル基等が挙げられる。

【0032】

「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、(1) 置換されていてもよい環状基、(2) 置換されていてもよい水酸基、(3) 置換されていてもよいチオール基、(4) 置換されていてもよいアミノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1~5 個置換してもよい

。この「置換されていてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環または複素環が挙げられる。該炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環等が挙げられる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。該複素環としては、例えば酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等が挙げられる。該複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジア

ゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。該複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、

ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン

、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

「置換されていてもよい環状基」における「置換基」としては、例えば (a) 置換されていてもよいアルキル基、(b) 置換されていてもよいアルケニル基、(c) 置換されていてもよいアルキニル基、(d) 置換されていてもよい炭素環基、(e) 置換されていてもよい複素環基、(f) 置換されていてもよい水酸基、(g) 置換されていてもよいチオール基、(h) 置換されていてもよいアミノ基、(i) 置換されていてもよいカルバモイル基、(j) 置換されていてもよいスルファモイル基、(k) カルボキシ基、(l) アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等の C1～6 アルコキシカルボニル基等)、(m) スルホ基 ($-SO_3H$)、(n) スルフィノ基、(o) ホスホノ基、(p) ニトロ基、(q) オキソ基、(r) チオキソ基、(s) シアノ基、(t) アミジノ基、(u) イミノ基、(v) $-B(OH)_2$ 基、(w) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(x) アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等の C1～6 アルキルスルフィニル基等)、(y) アリールスルフィニル基 (例えば、フェニルスルフィニル等の C6～10 アリールスルフィニル基等)、(z) アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の C1～6 アルキルスルホニル基等)、(aa) アリールスルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等の C6～10 アリールスルホニル基等)、(bb) アシル基 (例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等の C1～6 アルカノイル基、例えばベンゾイル等の C6～10 アリールカルボニル基等) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1～5 個置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖状または分枝状

の C 1～6 アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジー C 1～6 アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C 1～6 アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 1～6 アルキルカルボニルオキシ基（例えばアセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、およびハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1～4 個置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」としては、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル基等の直鎖状または分枝状の C 2～6 アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル基等の直鎖状または分枝状の C 2～6 アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。

置換基としての「置換されていてもよい炭素環基」における炭素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表わす。ここで炭素環の置換基としては、例えば直鎖状または分枝状の C 1～6 アルキル基（前記「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状 C 2～6 アルケニル基（前記「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状 C 2～6 アルキニル基（前記「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基と同じ意味を表わす。）、水酸基、C 1～6 アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、チオール基、C 1～6 アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチル

チオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、アミノ基、モノーまたはジ-C 1~6 アルキルアミノ基 (例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等)、ハロゲン原子 (前記したものと同一意味を表わす)、シアノ基、ニトロ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1~5 個置換していてもよい。置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表わす。ここで複素環の置換基としては前記した「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わす。

置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、N-モノー-C 1~6 アルキルカルバモイル (例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N-(tert-ブチル)カルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル、等)、N, N-ジ-C 1~6 アルキルカルバモイル (例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、N, N-ジペンチルカルバモイル、N, N-ジヘキシルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル等) 等が挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、N-モノー-C 1~6 アルキルスルファモイル (例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル、N-イソブチルスルファモイル、N-(tert-ブチル)スルファモイル、N-ペンチルスルファモイル、N-ヘキシルスルファモイル等)、N, N-ジ-C 1~6 アルキルスルファモイル (例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルス

ルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル、N, N-ジペンチルスルファモイル、N, N-ジヘキシルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル等) 等が挙げられる。

R¹ 基中の「置換基」としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」および「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」としては、例えば (i) 置換されていてもよいアルキル基 (前記したものと同一意味を表わす)、(ii) 置換されていてもよい炭素環基 (前記したものと同一意味を表わす)、(iii) 置換されていてもよい複素環基 (前記したものと同一意味を表わす)、(iv) アシル基 (例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等の C1~6 アルカノイル基またはそれらの異性体基等、例えば、ベンゾイル等の C6~10 芳香族炭素環カルボニル等) 等が挙げられる。

【0033】

環Aによって表される「置換基を有していてもよい少なくとも1つの窒素原子を有する環状基」における「少なくとも1つの窒素原子を有する環状基」としては、例えば少なくとも1つの窒素原子と酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される0~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等が挙げられる。該複素環のうち、少なくとも1つの窒素原子と酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される0~4個のヘテロ原子を含む3~15員の単環、二環または三環式芳香族複素環としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチ

アゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。該複素環のうち、少なくとも1つの窒素原子と酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される0~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3~15員の単環、二環または三環式芳香族複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パ

ーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン環等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい少なくとも1つの窒素原子を有する環状基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」の置換基と同じものを表わす。

【0034】

環Bによって表される「置換基を有していてもよい環状基」としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

【0035】

Gによって表される「主鎖の原子数1～4個のスペーサー」は、原子が1～4個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。Gによって示される「主鎖の原子数1～4のスペーサー」としては、例えば置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基（例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 等）、置換基を有していてもよいC2～4アルケニレン（例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}$

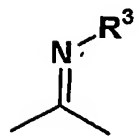
H=CH-、-CH=CH-(CH₂)₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-等)、置換基を有していてもよいC₂~4アルキニレン(例えば、-C≡C-、-CH₂-C≡C-、-C≡C-CH₂-、-(CH₂)₂-C≡C-、-C≡C-(CH₂)₂-、-CH₂-C≡C-CH₂-等)等が挙げられる。ここでC₁~4アルキレン基、C₂~4アルケニレン基およびC₂~4アルキニレン基の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子〔置換基としては、(i)置換されていてもよいアルキル基(前記したものと同一意味を表わす)、(ii)置換されていてもよい炭素環基(前記したものと同一意味を表わす)、(iii)置換されていてもよい複素環基(前記したものと同一意味を表わす)、(iv)アシル基(前記したものと同一意味を表わす)等が挙げられる。〕に置き換わっていてもよい。ここでC₁~4アルキレン基、C₂~4アルケニレン基およびC₂~4アルキニレン基の置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸基、アミノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。

【0036】

」によって表される「置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサー」における「水素結合受容基」としては、非共有電子対を有する原子を含有する基であればよい。「置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいカルボニル基を含有する基(例えば、-CO-、-CONR²-、-NR²CO-、-OCO-、-COO-等)、置換基を有していてもよいチオカルボニル基を含有する基(例えば、-CS-、-CSNR²-、-NR²CS-、-O-CS-、-CS-O-等)、置換基を有していてもよいイミノ基を含有する基(例えば、

【0037】

【化9】



【0038】

等)、置換基を有していてもよいスルホニル基を含有する基(例えば、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{O}-$ 等)、置換基を有していてもよいスルフィニル基を含有する基($-\text{SO}-$ 、 $-\text{SONR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}-$ 、 $-\text{O}-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}-\text{O}-$ 等)等が挙げられる。

【0039】

R^2 または R^3 によって表される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」としては、前記した「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」と同じ意味を表わす。また、 R^2 または R^3 によって表される「置換されていてもよい環状基」としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

【0040】

R^3 によって表される「置換されていてもよい水酸基」としては、前記した「置換されていてもよい水酸基」と同じ意味を表わす。「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記した「置換されていてもよいアミノ基」と同じ意味を表わす。

【0041】

Kによって表される「主鎖の原子数1～4個のスペーサー」としては、前記した「主鎖の原子数1～4個のスペーサー」と同じ意味を表わす。

【0042】

環Dによって表される「Jの置換基と一緒に環を形成していてもよい置換基を有していてもよい環状基」としての「置換基を有していてもよい環状基」としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表わす。

【0043】

本明細書中、芳香族炭素環とは、芳香族性を示す炭素環を意味し、芳香族複素環とは、芳香族性を示す複素環を意味する。

【0044】

本発明において、 R^1 、環A、環B、G、J、K、環Dが表わすそれぞれの基はいずれも好ましい。

【0045】

R^1 として好ましくは、置換基を有していてもよいC1～6アルキル基、置換

基を有していてもよいC2～6アルケニル基または置換基を有していてもよいC2～6アルキニル基等であり、より好ましくは、C1～6アルキル基、置換基を有するC1～6アルキル基または置換基を有するC2～6アルケニル基等であり、最も好ましくは、置換基を有していてもよいメチル基、置換基を有していてもよいエチル基、置換基を有していてもよいプロピル基等である。置換基として好ましくは、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい環状基等であり、より好ましくは、C1～6アルコキシ基、C1～6アルキルチオ基、置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいチオフエン環、置換されていてもよいピロール環、置換されていてもよいベンゾジオキサン環等であり、最も好ましくは、メトキシ基、メチルチオ基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環、C1～6アルキル基で置換されていてもよいベンゼン環等である。

【0046】

環Aとして好ましくは、少なくとも1つの窒素原子と酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される0～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～10員の単環または二環式芳香族複素環等であり、より好ましくは、少なくとも1つの窒素原子と酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された4～8員の単環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、ピペリジン環、ピペラジン環、テトラヒドロピリジン環等である。

【0047】

環Bとして好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環または酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、より好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよいC5～10の単環または二環式芳香族炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環または酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和さ

れていてもよい5～10員の単環または二環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、ベンゼン環、ピリミジン環等である。

【0048】

Gとして好ましくは、置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基（ただし、C1～4アルキレン基の炭素原子は酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子に置き換わっていてもよい。）等であり、より好ましくは、C1～2アルキレン基（ただし、C1～2アルキレン基の炭素原子は酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子に置き換わっていてもよい。）等であり、最も好ましくは、メチレン基、酸素原子、硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子等である。

【0049】

Jとして好ましくは、置換基を有していてもよいカルボニル基を含有する基、置換基を有していてもよいスルホニル基を含有する基等であり、より好ましくは、 $-\text{CONR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ 等であり、最も好ましくは、 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ 等である。

【0050】

Kとして好ましくは、結合手またはC1～4アルキレン基（ただし、C1～4アルキレン基の炭素原子は酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子に置き換わっていてもよい。）等であり、より好ましくは、結合手またはC1～3アルキレン基（ただし、C1～3アルキレン基の炭素原子は酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子に置き換わっていてもよい。）等であり、最も好ましくは、結合手、メチレン基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 等である。

【0051】

環Dとして好ましくは、C3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、より好まし

くは、C 5～10 の単環または二環式芳香族炭素環または酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、5～10 員の単環または二環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、ベンゼン環、チオフエン環、イミダゾール環、キノリン環、フラン環、ベンゾフラン環、ピリジン環、ピリミジン環等である。環 D の置換基としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基等であり、より好ましくは、C 1～6 アルキル基、トリフルオロメチル基、C 1～6 アルコキシ基、C 1～6 アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子等であり、最も好ましくは、メトキシ基、メチルチオ基、トリフルオロメチル基、塩素原子、フッ素原子、水酸基等である。置換基の数は 1～3 個が好ましい。

【0052】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S 体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l 体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0053】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0054】

【化 10】

【0055】

は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、

【0056】

【化11】

【0057】

は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、

【0058】

【化12】

【0059】

は α -配置、 β -配置またはそれらの混合物であることを表わし、

【0060】

【化13】

【0061】

は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

【0062】

一般式 (I) で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩〔無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等〕が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または

上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

【0063】

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、R⁰基によって四級化されたものを表わす。

【0064】

R⁰基は、C1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。

【0065】

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

【0066】

また、化合物（I）のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシ基がエチル

エステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、化合物 (I) のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

【0067】

【本発明化合物の製造方法】

一般式 (I) で示される化合物は、自体公知の方法、例えば、以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法によって製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) の塩として記載したものが用いられる。

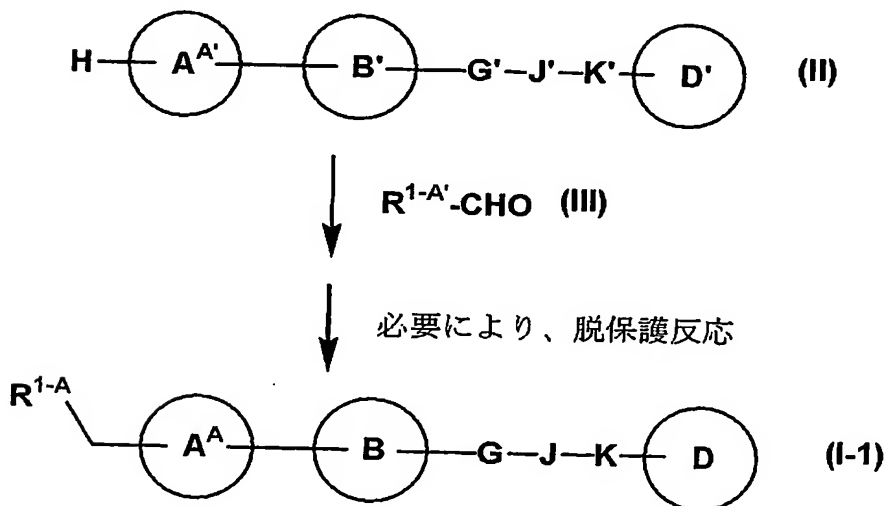
【0068】

一般式 (I) 中、環 A の窒素原子から R¹ 基が結合した化合物 (I-1) は、例えば、以下の A 法によって製造される。

(A 法)

【0069】

【化 14】



【0070】

[式中、環Aは環Aと同じ意味を表わす。ただし、環Aの窒素原子からR¹基が結合しているものとし、R¹-AはR¹と同じ意味を表わす。ただし、R¹で示される置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基から、1炭素減少した脂肪族炭化水素基を表わし、環A A'、環B'、G'、J'、K' および環D' は、それぞれ環A A、環B、G、J、K、環Dと同じ意味を表わす。ただし、環A A'、環B'、G'、J'、K' および環D' によって表される基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基およびチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

R¹-Aで示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、直鎖状または分枝状C₁~9アルキル基、直鎖状または分枝状C₂~9アルケニル基、直鎖状または分枝状C₂~9アルキニル基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状C₁~9アルキル基」、「直鎖状または分枝状C₂~9アルケニル基」、「直鎖状または分枝状C₂~9アルキニル基」としては、前記R¹として例示した「直鎖状または分枝状C₁~10アルキル基」、「直鎖状または分枝状C₂~10アルケニル基」、「直鎖状または分枝状C₂~10アルキニル基」のうちC₁~9ものが挙げられる。R¹-Aで示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、前記R¹として例示した「置換基」と同じ意味を表わす。

【0071】

この方法は、化合物(II)と化合物(III)を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0072】

この還元的アミノ化反応は自体公知の方法または公知の方法に準じた方法により行われる。例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等)中、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下、0~40℃の温度で行なわれる。

【0073】

保護基の脱保護反応は、自体公知の方法、例えばT. W. Greene, Protective G

roups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法またはこれらの方法に準じた方法により行われる。例えば、カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、(1) アルカリ加水分解、(2) 酸性条件下における脱保護反応、(3) 加水素分解による脱保護反応、(4) シリル基の脱保護反応、(5) 金属を用いた脱保護反応、(6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

【0074】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用

いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム(I)等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0075】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

【0076】

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基等が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(EM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEs)基、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2,2,2-トリクロロエトキシカル

ボニル (T r o c) 基等が挙げられる。アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (A l l o c) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (B p o c) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (B n) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (B O M) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (S E M) 基等が挙げられる。チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (M O M) 基、2-テトラヒドロピラニル (T H P) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (A c) 基が挙げられる。カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

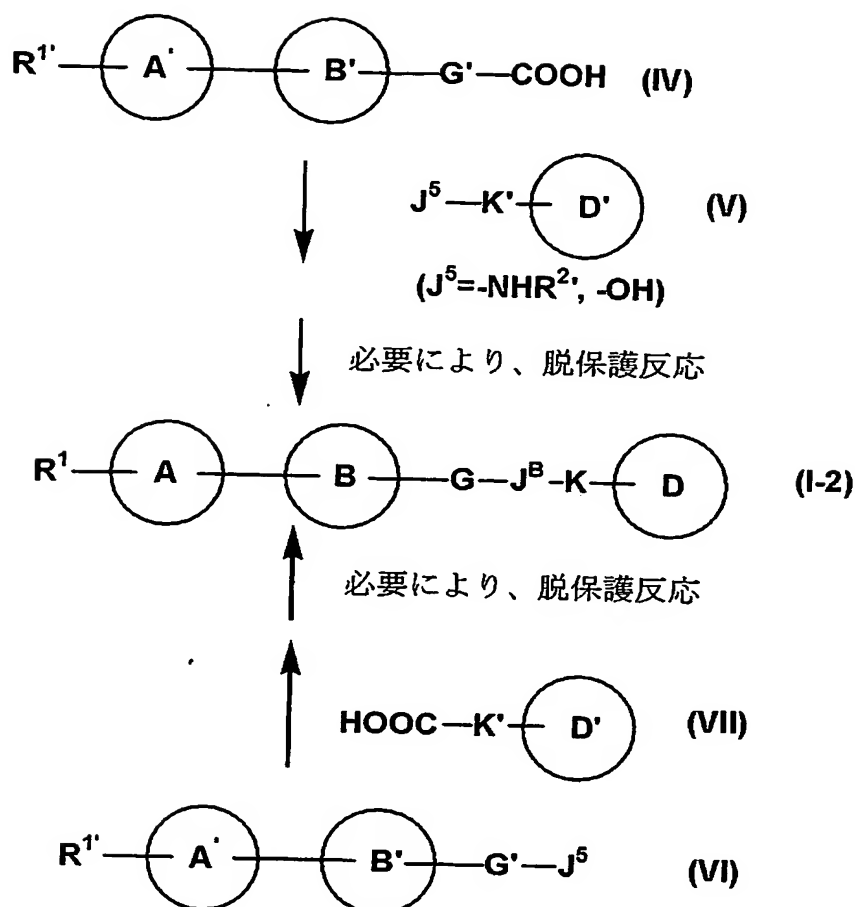
【0077】

一般式 (I) 中、J 基が $-CONR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-OCO-$ または $-COO-$ を表わす化合物 (I-2) は、例えば、以下のB法によって製造される。

(B法)

【0078】

【化15】



【0079】

[式中、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ および環 A' は R^1 、 R^2 または環 A と同じ意味を表わす。ただし、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ および環 A' によって表される基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基およびチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 J^{B} は、 $-\text{CONR}^{2-}$ 、 $-\text{NR}^{2-}\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ または $-\text{COO}-$ を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

この方法は、化合物 (IV) と化合物 (V) または化合物 (VI) と化合物 (VII) をアミド化またはエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0080】

このアミド化またはエステル化反応は自体公知の方法または公知の方法に準じた方法により行われる。例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法、
- (4) 活性エステルを用いる方法等が挙げられる。

【0081】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と 20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンまたはアルコールと 0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

【0082】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンまたはアルコールと 0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0083】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンまたはアルコール

を、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0084】

（4）活性エステルを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等）中、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 3-ジイソプロピルカルボニルイミド等）を用い、フェノール誘導体（p-ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール等）あるいはスクシンイミド誘導体（N-ヒドロキシスクシンイミド等）等を反応させ、得られた活性エステルを有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等）中、塩基（ピリジン、トリエチルアミン等）の存在下または非存在下、アミンまたはアルコール0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0085】

これら（1）、（2）、（3）および（4）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。また、いずれの反応においても適宜、ポリスチレン等に固定化された試薬を用いてもよい。

【0086】

保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行われる。

【0087】

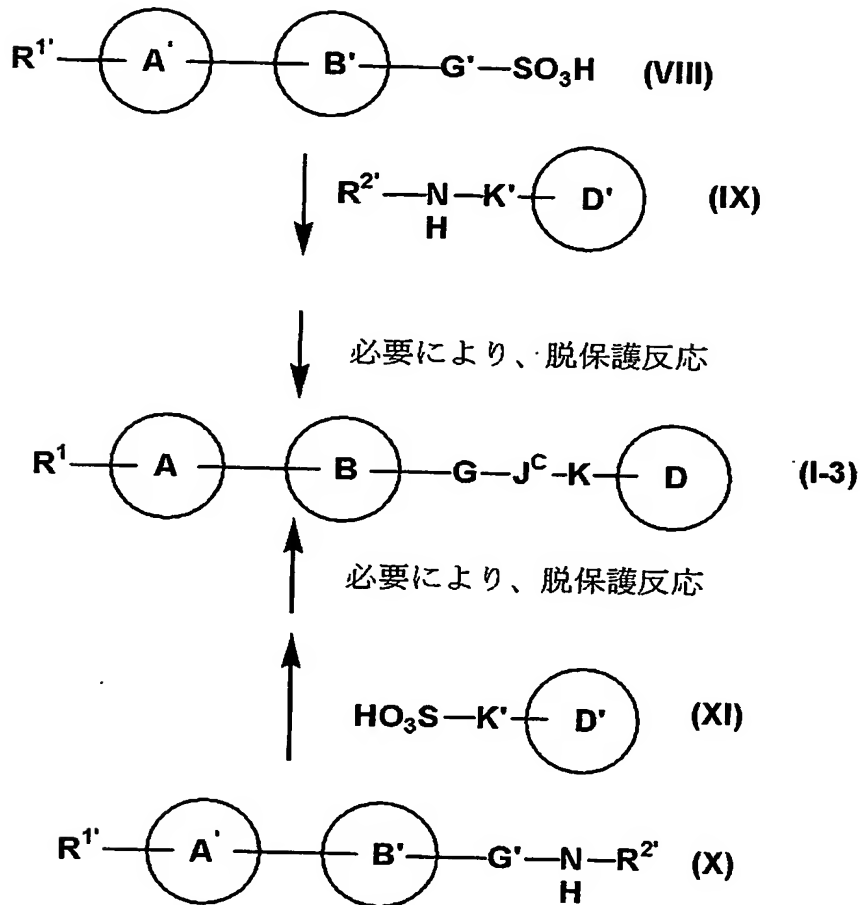
一般式（I）中、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ または $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ を表わす化合物（

I-3) は、例えば、以下のC法によって製造される。

(C法)

【0088】

【化16】



【0089】

[式中、J^Cは、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ または $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

この方法は、化合物(VIII)と化合物(IX)または化合物(X)と化合物(XI)をスルホンアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0090】

このスルホンアミド化反応は自体公知の方法または公知の方法に準じた方法により行われる。例えば、スルホン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン

、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル t-ブチルエーテル等) 中または無溶媒で、酸ハライド (オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基 (ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、アミンと $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

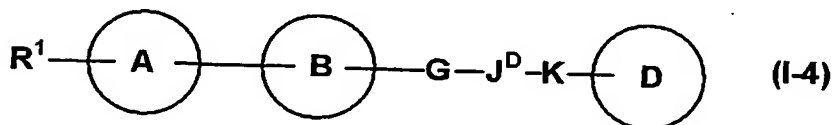
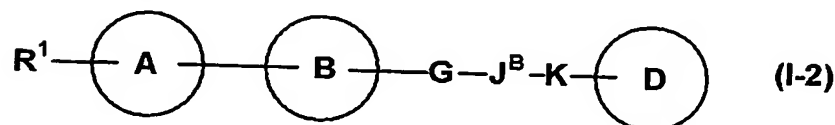
【0091】

一般式 (I) 中、 $-\text{CSNR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CS}-$ 、 $-\text{O}-\text{CS}-$ または $-\text{CS}-\text{O}-$ を表わす化合物 (I-4) は、例えば、以下の D 法によって製造される。

(D 法)

【0092】

【化 17】



【0093】

[式中、 J^{D} は、 $-\text{CSNR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CS}-$ 、 $-\text{O}-\text{CS}-$ または $-\text{CS}-\text{O}-$ を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

この方法は、例えば、前記した方法によって製造された一般式 (I-2) で示される化合物をチオカルボニル化反応に付すことによって製造することができる。

【0094】

このチオカルボニル化反応は自体公知の方法または公知の方法に準じた方法により行われる。例えば、有機溶媒（トルエン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、チオン化剤（ローソン試薬（2, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド）、五硫化二リン等）の存在下、0~150℃で反応させることにより行うことができる。

【0095】

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わす化合物は、一般式（I）で示される化合物を一般式（XII）

【0096】

【化18】



【0097】

（式中、 R^0 は、C1~4アルキル基またはフェニル基によって置換されたC1~4アルキル基を表わし、Qは、ハロゲン原子を表わす。）

で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

【0098】

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等）中、0~40℃の温度で行なわれる。

【0099】

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わす化合物は、一般式（I）で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

【0100】

この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキシソ（ポタシウムパーオ

キシモノスルフェートの商品名)、過マンガン酸カリウム、クロム酸等)の存在下、20～60℃の温度で反応させることにより行なわれる。

【0101】

一般式 (I I) ~ (XII) で示される化合物は、公知化合物であるか、または公知の方法、または実施例記載の方法に準じて製造することができる。

【0102】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0103】

【薬理活性】

H I VがC D 4 陽性細胞上の受容体であるC C R 5に結合することを拮抗する化合物のスクリーニングをするためには、H I Vウイルスを用いたアッセイ系で行うことがより直接的な手法である。しかし、H I Vウイルスを大量スクリーニングに使用するには、その取り扱いの難しさから実用的ではない。一方、マクロファージ指向性 (R 5) H I V-1とR A N T E S、M I P-1 α 、M I P-1 β が共にC C R 5に結合することから、H I V側とR A N T E S、M I P-1 α 、M I P-1 β 側双方のC C R 5結合部位、並びにC C R 5側のR A N T E S、M I P-1 α 、M I P-1 β およびH I V結合部位には、何らかの共通する特徴があるものと予測し得る。したがって、既存の抗A I D S薬 (逆転写阻害剤やプロテアーゼ阻害) と異なる作用機序であるH I Vウイルスの細胞への吸着を拮抗する化合物を発見するため、H I Vの代わりにC C R 5の内因性リガンドであるR A N T E S、M I P-1 α 、M I P-1 β を用いたアッセイ系が利用可能である。当然また、炎症および免疫疾患におけるエフェクター細胞上のC C R 5とその生体内リガンドであるR A N T E S、M I P-1 α 、M I P-1 β との結合を阻害する化合物のスクリーニングをするためにも、これらの内因性リガンドを用いたアッセイ系が利用可能である。

【0104】

具体的には、RANTESとCCR5の結合を拮抗する化合物をスクリーニングする系として、例えば、CCR5はG蛋白共役7回膜貫通型受容体であることから、RANTESがCCR5を介して誘導するCa²⁺イオンの、一過性上昇に対する効果を測定する系が実施可能である。

【0105】

【毒性】

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

【0106】

【医薬品への適用】

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式(I)で示される本発明化合物は、ケモカインレセプターを拮抗するので、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染（例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等）の予防および／または治療に有用である。

【0107】

本発明の一般式(I)で表される化合物またはそれらの塩は、他のHIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得したHIV-1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のHIV感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなったHIV感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているHIV-1株が耐性を獲得したHIV感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

【0108】

一般式 (I) で示される化合物またはその塩は、

- 1) 該化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) 該化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- および／または
- 3) 該化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0109】

また、併用する他の薬剤の (1) 予防および／または治療効果の補完および／または増強、(2) 動態・吸収改善、投与量の低減、および／または (3) 副作用の軽減のために、本発明化合物と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0110】

一般式 (I) で示される化合物またはその塩と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I) で示される化合物またはその塩を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される化合物またはその塩を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0111】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I) で示される化合物またはその塩の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

【0112】

例えば、本発明の一般式 (I) で表される化合物またはそれらの塩の HIV 感染または AIDS の予防および／または治療作用の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン拮抗剤（例えば、CCR2 拮抗剤、CCR3 拮抗剤、CCR4 拮抗剤、CCR5 拮抗剤、CXCR4 拮抗剤等）、フュージョン阻害剤、HIV-1 の表面

抗原に対する抗体、HIV-1のワクチン等が挙げられる。

【0113】

逆転写酵素阻害剤として、具体的には、(1) 核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブジン (商品名: レトロビル)、ジダノシン (商品名: ヴァイデックス)、ザルシタビン (商品名: ハイビット)、スタブジン (商品名: ゼリット)、ラミブジン (商品名: エピビル)、アバカビル (商品名: ザイアジェン)、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン (商品名: コビラシル)、PM PA (商品名: テノフォビル) 等、(2) 非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラピン (商品名: ビラミューン)、デラビルジン (商品名: レスクリプター)、エファビレンツ (商品名: サステイバ、ストックリン)、カブラヴィリン (AG1549) 等が挙げられる。

【0114】

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル (商品名: クリキシバン)、リトナビル (商品名: ノービア)、ネルフィナビル (商品名: ビラセプト)、サキナビル (商品名: インビラーゼ、フォートベース)、アンプリナビル (商品名: エジネラーゼ)、ロピナビル (商品名: カレトラ)、ティプラナビル等が挙げられる。

【0115】

ケモカイン拮抗剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

【0116】

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

【0117】

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1 α 、Met-SDF-1 β 等が挙げられる。

【0118】

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、P r o - 1 4 0 等が挙げられる。

【 0 1 1 9 】

C C R 2 拮抗剤としては、具体的には、W099/07351号、W099/40913号、W000/46195号、W000/46196号、W000/46197号、W000/46198号、W000/46199号、W000/69432号、W000/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

【 0 1 2 0 】

C C R 3 拮抗剤としては、具体的には、DE19837386号、W099/55324号、W099/55330号、W000/04003号、W000/27800号、W000/27835号、W000/27843号、W000/29377号、W000/31032号、W000/31033号、W000/34278号、W000/35449号、W000/35451号、W000/35452号、W000/35453号、W000/35454号、W000/35876号、W000/35877号、W000/41685号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/53172号、W000/53600号、W000/58305号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/62814号、W000/73327号またはW001/09088号に記載された化合物等が挙げられる。

【 0 1 2 1 】

C C R 5 拮抗剤としては、具体的には、W099/17773号、W099/32100号、W000/06085号、W000/06146号、W000/10965号、W000/06153号、W000/21916号、W000/37455号、EP1013276号、W000/38680号、W000/39125号、W000/40239号、W000/42045号、W000/53175号、W000/42852号、W000/66551号、W000/66558号、W000/66559号、W000/66141号、W000/68203号、JP2000309598号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/56729号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/76933号、W098/25605号、W099/04794号、W099/38514号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

【 0 1 2 2 】

C X C R 4 拮抗剤としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120またはW000/66112号に記載された化合物等が挙げられる。

【0123】

フュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-1249等が挙げられる。

【0124】

以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0125】

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100mg カプセル、1回200mg、1日3回；

300mg 錠剤、1回300mg、1日2回；

ジダノシン：25～200mg 錠剤、1回125～200mg、1日2回；

ザルシタビン：0.375mg～0.75mg 錠剤、1回0.75mg、1日3回；

スタブジン：15～40mg カプセル、1回30～40mg、1日2回；

ラミブジン：150mg 錠剤、1回150mg、1日2回；

アバカビル：300mg 錠剤、1回300mg、1日2回；

ネビラピン：200mg 錠剤、1回200mg、14日間1日1回、その後1日2回；

デラビルジン：100mg 錠剤、1回400mg、1日3回；

エファビレンツ：50～200mg カプセル、1回600mg、1日1回；

インジナビル：200～400mg カプセル、1回800mg、1日3回；

リトナビル：100mg カプセル、1回600mg、1日2回；

ネルフィナビル：250mg 錠剤、1回750mg、1日3回；

サキナビル：200mg カプセル、1回1、200mg、1日3回；

アンプレナビル：50～150mg 錠剤、1回1、200mg、1日2回。

【0126】

例えば、本発明の一般式 (I) で表される化合物またはそれらの塩の移植臓器拒絶反応の予防および／または治療作用の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば免疫抑制剤等が挙げられる。免疫抑制剤としては、例えば、カルシニューリン阻害剤であるシクロスポリンあるいはタクロリムス (FK506

)、TOR阻害剤であるシロリムス (ラパマイシン)、非特異的抗炎症剤であるコルチコステロイドあるいはDNA合成阻害剤であるアザチオプリンおよびプリンの *de novo* 合成を阻害剤であるミコフェレートモフェチル等が挙げられる。

【0127】

一般式 (I) で示される化合物またはその塩と他の薬剤の重量比は特に限定されない。他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。また、一般式 (I) で示される化合物またはその塩の予防および/または治療効果を補完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0128】

一般式 (I) で示される化合物またはその塩、または一般式 (I) で示される化合物またはその塩と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、 $1\ \mu\text{g}$ から $1000\ \text{mg}$ の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、 $100\ \text{ng}$ から $100\ \text{mg}$ の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0129】

一般式 (I) で示される化合物またはその塩、または一般式 (I) で示される化合物またはその塩と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

【0130】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそ

のままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0131】

非経口投与の中で、外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類

(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0132】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0133】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0134】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布

して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0135】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0136】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0137】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

【0138】

非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含有する。例えば、筋肉への注射剤、静脈内への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

【0139】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0140】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0141】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0142】

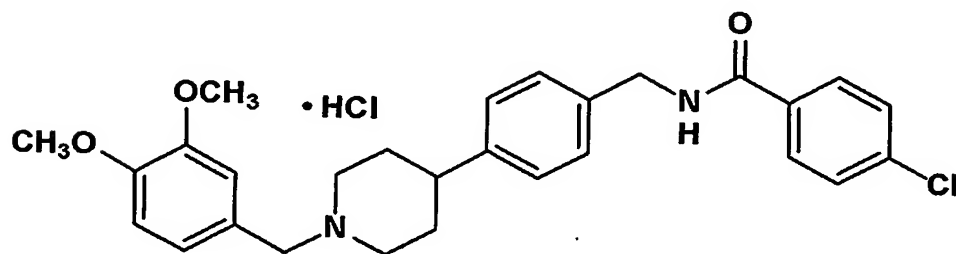
本発明化合物の命名および番号付けについて以下に示す。

【0143】

本明細書中に用いた命名は、一般的にIUPACの規則の命名を発生させるコンピュータ化されたシステム、ACD/NameTM (バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc. 社製) に基づいて行った。例えば、

【0144】

【化19】



【0145】

で示される化合物は、4-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド・塩酸塩と命名された。

【参考例および実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0146】

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0147】

HPLCの測定条件は、特に記載がない限り、以下の条件で測定を行った。

【0148】

使用したカラム: XterraTM MS C₁₈ 5 um、4.6 x 50mm I.D.

使用した流速: 3 ml/min

使用した溶媒

A液: 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液

B液: 0.1% トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

測定開始後0.5分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後2.5分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比を95/5に直線的に変えた。

参考例1 4-[4-(アジドメチル)フェニル]ピペリジン・塩酸塩

tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、リチウムジイソプロピルアミドとN, N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリドと反応させ、tert-ブチル 4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキソ}-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下得られた化合物と(4-ホルミルフェニル)ボロン酸を反応させることにより、tert-ブチル 4-(4-ホルミルフェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た。得られた化合物をパラジウム-炭素の存在下水素ガスで還元し、tert-ブチル 4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。四塩化炭素中、得られた化合物をトリフェニルホスフィンと反応させて、tert-ブチル 4-[4-(クロロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。得られた化合物とアジ化ナトリウムを反応させることで、tert-ブチル 4-[4-(アジドメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。得られた化合物を4N塩化水素-酢酸エチル溶液で脱保護することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0149】

TLC: R_f 0.20 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=8:1:0.1)。

参考例2 4-[4-(アジドメチル)フェニル]-1-(3, 4-ジメトキシベンジル)ピペリジン

参考例 1 で製造した化合物 (3.78 g) の 1, 2-ジクロロエタン (150 ml) 溶液に、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (2.49 g) とジイソプロピルエチルアミン (2.87 ml) を加えた。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.31 g) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (5.64 g) を得た。

【0150】

TLC: Rf 0.45 (ジクロロメタン: メタノール = 10:1)。

参考例 3 {4-[1-(3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アミン

参考例 2 で製造した化合物 (74 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、ポリスチレン担持トリフェニルホスフィン (38 mg) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に水 (0.11 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過した。ろ液を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (63 mg) を得た。

【0151】

TLC: Rf 0.12 (ジクロロメタン: メタノール = 10:1)。

実施例 1 4-クロロ-N-{4-[1-(3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド・塩酸塩

参考例 3 で製造した化合物 (63 mg) とピリジン (0.018 ml) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、4-クロロベンゾイルクロライド (0.028 ml) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 10:1) で精製した。得られた化合物の酢酸エチル溶液に、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた。混合物を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (38 mg) を得た。

TLC: Rf 0.23 (ジクロロメタン: メタノール = 10:1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.83-7.80 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 4H)。

実施例 1 (1) および 1 (2)

4- [4- (アジドメチル) フェニル] ピペリジン・塩酸塩の代わりに相当するアジド化合物を用いて、参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 1 と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

実施例 1 (1) 4-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド・二塩酸塩

TLC : R_f 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.84-7.81 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.04-6.94 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H)。

実施例 1 (2) 4-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド・塩酸塩

TLC : R_f 0.20 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.81(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48-7.02 (m, 9H), 4.54(s, 2H), 4.31(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.50-3.20 (m, 4H), 2.40-2.10 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

実施例 2 N- {3- [1- (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

4- [3- (アジドメチル) フェニル] ピペリジン・塩酸塩と 4-メトキシベンズアルデヒドを用いて、参考例 2 → 参考例 3 と同様の操作を行って得られた {3- [1- (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アミンと 4- (メチルチオ) 安息香酸を 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、ポリスチレン担持カルボジイミドを用いて反応させ、ポリスチレン担持トリスアミンを用いて精製した。さらに高速液体クロマトグラフィーを用いて精製するこ

とにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.76 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.80-7.21 (m, 6 H), 7.16-7.10 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.02-2.98 (m, 2 H), 2.58-2.43 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.20-2.05 (m, 2 H), 1.80-1.75 (m, 4 H)。

実施例 2 (1) ~ 2 (240)

{3 - [1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] ベンジル} アミンの代わりに相当するアミン誘導体と 4 - (メチルチオ) 安息香酸の代わりに相当するカルボン酸を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

実施例 2 (1) N - {3 - [1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] ベンジル} - 4 - (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.31-7.16 (m, 6 H), 6.92 (s, 1 H), 6.92-6.82 (m, 2 H), 6.34 (m, 1 H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.49 (s, 2 H), 3.02-2.98 (m, 2 H), 2.55-2.25 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.10-2.05 (m, 2 H), 1.83-1.79 (m, 4 H)。

実施例 2 (2) N - (3 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} ベンジル) - 4 - (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.34 ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.32-7.16 (m, 6 H), 6.38 (m, 1 H), 4.62 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.98-2.94 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.17-2.08 (m, 2 H), 1.83-1.76 (m, 4 H)。

実施例 2 (3) N - {3 - [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] ベンジル} - 4 - (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.33-7.21 (m, 8 H), 7.17 (

s, 1 H), 7.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.02-2.98 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.25-2.15 (m, 2 H), 1.85-1.74 (m, 4 H)。

実施例 2 (4) 4-フルオロ-N- {3- [1- (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

NMR (CD_3OD) : δ 7.91-7.86 (m, 2 H), 7.23-7.09 (m, 8 H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.02-2.98 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.18-2.09 (m, 2 H), 1.79-1.71 (m, 4 H)。

実施例 2 (5) 4-フルオロ-N- (3- {1- [4- (メチルスルホニル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

NMR ($CDCl_3$) : δ 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.82-7.79 (m, 2 H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.21-7.17 (m, 3 H), 7.09 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.42 (m, 1 H), 4.61 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.98-2.94 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.17-2.08 (m, 2 H), 1.82-1.70 (m, 4 H)。

実施例 2 (6) N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

NMR ($CDCl_3$) : δ 7.81-7.73 (m, 2 H), 7.31-7.26 (m, 4 H), 7.20-7.15 (m, 5 H), 7.10 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.32 (m, 1 H), 4.61 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 3.00-2.96 (m, 2 H), 2.60-2.40 (m, 1 H), 2.15-2.04 (m, 2 H), 1.80-1.70 (m, 4 H)。

実施例 2 (7) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

NMR ($CDCl_3$) : δ 7.82-7.77 (m, 2 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.21-7.17 (m, 3 H), 7.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.93-6.82 (m, 2 H), 6.3

3 (m, 1 H), 4.61 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.53 (s, 2 H), 3.06-3.02 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.18-2.10 (m, 2 H), 1.90-1.70 (m, 4 H)。

実施例 2 (8) 2, 4-ジメトキシ-N- {3- [1- (2-メチル-4-フェニルペンチル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.73 ;

Massデータ : 515 (M + H)⁺。

実施例 2 (9) 4- (アセチルアミノ) -N- {3- [1- (2-メチル-4-フェニルペンチル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.50 ;

Massデータ : 512 (M + H)⁺。

実施例 2 (10) N- (3- {1- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.57 ;

Massデータ : 473 (M + H)⁺。

実施例 2 (11) 3-クロロ-N- (3- {1- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Massデータ : 441, 439 (M + H)⁺。

実施例 2 (12) 2, 4-ジメトキシ-N- (3- {1- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.46 ;

Massデータ : 465 (M + H)⁺。

実施例 2 (13) N- {3- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 4-ジメトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Massデータ : 481, 479 (M + H)⁺。

実施例 2 (14) 4- (アセチルアミノ) -N- {3- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.23 ;

Massデータ : 478, 476 (M + H)⁺。

実施例 2 (15) 4-(アセチルアミノ)-N-{3-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Massデータ : 534 (M + H)⁺。

実施例 2 (16) N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Massデータ : 517 (M + H)⁺。

実施例 2 (17) 3-クロロ-N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Massデータ : 485, 483 (M + H)⁺。

実施例 2 (18) N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-3,4-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.61 ;

Massデータ : 479, 477 (M + H)⁺。

実施例 2 (19) N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-(メチルチオ)ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ;

Massデータ : 497, 495 (M + H)⁺。

実施例 2 (20) 4-(アセチルアミノ)-N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.30 ;

Massデータ : 508, 506 (M + H)⁺。

実施例 2 (21) N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.64 ;

Massデータ: 487 (M + H)⁺。

実施例 2 (22) 3-クロロ-N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.59 ;

Massデータ: 455, 453 (M + H)⁺。

実施例 2 (23) N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 4-ジメトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.52 ;

Massデータ: 481, 479 (M + H)⁺。

実施例 2 (24) 4-(アセチルアミノ)-N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Massデータ: 478, 476 (M + H)⁺。

実施例 2 (25) 4-メトキシ-N- (3- {1- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Massデータ: 471 (M + H)⁺。

実施例 2 (26) 5-クロロ-N- (3- {1- [(3-メチル-2-チエニル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) チオフエン-2-スルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Massデータ: 483, 481 (M + H)⁺。

実施例 2 (27) 4-クロロ-N- [3- (1-ヘキシルピペリジン-4-イル) ベンジル] ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;

Massデータ: 451, 499 (M + H)⁺。

実施例 2 (28) N- (3- {1- [4- (ジエチルアミノ) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -4-メトキシベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.18 ;

Massデータ: 522 (M + H)⁺, 162。

実施例 2 (29) N- (4- { [(3- {1- [4- (ジエチルアミノ) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) アミノ] スルホニル} フェニル) アセトアミド

HPLC保持時間 (分): 3.03;

Massデータ: 549 (M + H)⁺, 162。

実施例 2 (30) N- (3- {1- [4- (ジエチルアミノ) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド

HPLC保持時間 (分): 2.91;

Massデータ: 496 (M + H)⁺, 162。

実施例 2 (31) N- {3- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-メトキシベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分): 3.47;

Massデータ: 487, 485 (M + H)⁺。

実施例 2 (32) 4-クロロ-N- {3- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分): 3.56;

Massデータ: 491, 489 (M + H)⁺。

実施例 2 (33) N- {4- [({3- [1- (2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アミノ) スルホニル] フェニル} アセトアミド

HPLC保持時間 (分): 3.33;

Massデータ: 514, 512 (M + H)⁺。

実施例 2 (34) N- {3- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-プロピルベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分): 3.67;

Massデータ: 443 (M + H)⁺。

実施例 2 (35) N- {4- [({3- [1- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アミノ) スルホニル] フェニル} ア

セトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.37 ;

Massデータ : 542 (M + H)⁺。

実施例 2 (36) N- [3- (1-ヘキシルピペリジン-4-イル) ベンジル]
キノリン-8-スルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Massデータ : 466 (M + H)⁺。

実施例 2 (37) N- (3- {1- [4- (ジエチルアミノ) ベンジル] ピペ
リジン-4-イル} ベンジル) キノリン-8-スルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.12 ;

Massデータ : 543 (M + H)⁺, 162。

実施例 2 (38) N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-
イル] ベンジル} キノリン-8-スルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.48 ;

Massデータ : 508, 506 (M + H)⁺。

実施例 2 (39) N- [3- (1-ヘキシルピペリジン-4-イル) ベンジル]
-1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.24 ;

Massデータ : 419 (M + H)⁺。

実施例 2 (40) N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-
イル] ベンジル} -2-フェノキシアセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Massデータ : 449 (M + H)⁺。

実施例 2 (41) N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-
イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Massデータ : 433 (M + H)⁺。

実施例 2 (42) N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-
イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Massデータ : 419 (M + H)⁺。

実施例 2 (43) N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2-フランアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Massデータ : 409 (M + H)⁺。

実施例 2 (44) 2- (ベンジルオキシ) -N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} アセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Massデータ : 465, 463 (M + H)⁺。

実施例 2 (45) N- {3- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ;

Massデータ : 459 (M + H)⁺。

実施例 2 (46) N- (3- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Massデータ : 474 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (47) 4- (メチルチオ) -N- {3- [1- (4-ピロリジン-1-イルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Massデータ : 500 (M + H)⁺, 160。

実施例 2 (48) N- [3- (1- {4- [3- (ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジル} ピペリジン-4-イル) ベンジル] -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Massデータ : 532 (M + H)⁺。

実施例 2 (49) N- {3- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Massデータ : 449 (M + H)⁺。

実施例 2 (50) N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

Massデータ : 491 (M + H)⁺。

実施例 2 (51) N- {3- [1- (2, 5-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Massデータ : 491 (M + H)⁺。

実施例 2 (52) N- {3- [1- (2, 6-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ;

Massデータ : 491 (M + H)⁺。

実施例 2 (53) 4- (メチルチオ) -N- {3- [1- (2, 4, 6-トリメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Massデータ : 521 (M + H)⁺。

実施例 2 (54) 4- (メチルチオ) -N- {3- [1- (3, 4, 5-トリメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Massデータ : 521 (M + H)⁺。

実施例 2 (55) N- {3- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

Massデータ : 445 (M + H)⁺。

実施例 2 (56) N- {3- [1- (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Massデータ: 456 (M + H)⁺。

実施例 2 (57) 4 - (メチルチオ) - N - (3 - {1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.64 ;

Massデータ: 515 (M + H)⁺。

実施例 2 (58) N - {3 - [1 - (3 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] ベンジル} - 4 - (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Massデータ: 461 (M + H)⁺。

実施例 2 (59) N - {3 - [1 - (2 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] ベンジル} - 4 - (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Massデータ: 461 (M + H)⁺。

実施例 2 (60) 4 - (メチルチオ) - N - (3 - {1 - [3 - (メチルチオ) プロピル] ピペリジン - 4 - イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Massデータ: 429 (M + H)⁺。

実施例 2 (61) N - [3 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) ベンジル] - 4 - (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.45 ;

Massデータ: 431 (M + H)⁺。

実施例 2 (62) N - [3 - (1 - {(2E) - 3 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ - 2 - エン - 1 - イル} ピペリジン - 4 - イル) ベンジル] - 4 - (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Massデータ: 500 (M + H)⁺, 341, 160。

実施例 2 (63) N - {3 - [1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] ベンジル} - 4 - (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Massデータ : 489 (M + H)⁺。

実施例 2 (64) N- (3- {1- [(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Massデータ : 434 (M + H)⁺。

実施例 2 (65) N- {3- [4- (4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.34 ;

Massデータ : 400 (M + H)⁺。

実施例 2 (66) 3-メチル-N- {3- [4- (4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Massデータ : 414 (M + H)⁺。

実施例 2 (67) 4-フルオロ-N- {3- [4- (4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Massデータ : 418 (M + H)⁺。

実施例 2 (68) N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

Massデータ : 416 (M + H)⁺。

実施例 2 (69) N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.37 ;

Massデータ : 430 (M + H)⁺。

実施例 2 (70) N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.37 ;

Massデータ : 430 (M + H)⁺。

実施例 2 (71) N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Massデータ : 430 (M + H)⁺。

実施例 2 (72) 4-フルオロ-N- {3- [4- (4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.34 ;

Massデータ : 434 (M + H)⁺。

実施例 2 (73) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.04 ;

Massデータ : 429 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (74) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) -4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.13 ;

Massデータ : 443 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (75) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) -3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.15 ;

Massデータ : 443 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (76) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) -2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.08 ;

Massデータ : 443 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (77) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) -4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

Massデータ: 447 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (78) N- (3- {4- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} ベンジル) -4-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.08 ;

Massデータ: 459 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (79) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.34 ;

Massデータ: 446 (M + H)⁺, 151。

実施例 2 (80) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Massデータ: 460 (M + H)⁺。

実施例 2 (81) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.46 ;

Massデータ: 474 (M + H)⁺。

実施例 2 (82) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Massデータ: 460 (M + H)⁺。

実施例 2 (83) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.37 ;

Massデータ: 460 (M + H)⁺。

実施例 2 (84) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.39 ;

Massデータ: 464 (M + H)⁺, 151。

実施例 2 (85) N- {3- [4- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 476 (M + H)⁺。

実施例 2 (86) N- [3- (4- { (2 E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.06 ;

Massデータ : 455 (M + H)⁺, 160。

実施例 2 (87) N- [3- (4- { (2 E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] -4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.14 ;

Massデータ : 469 (M + H)⁺, 164。

実施例 2 (88) N- [3- (4- { (2 E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] -2, 4-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.18 ;

Massデータ : 483 (M + H)⁺, 160。

実施例 2 (89) N- [3- (4- { (2 E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] -2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.18 ;

Massデータ : 483 (M + H)⁺, 160。

実施例 2 (90) N- [3- (4- { (2 E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] -3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.15 ;

Massデータ : 469 (M + H)⁺, 160。

実施例 2 (91) N- [3- (4- { (2E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] -2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.09 ;

Massデータ : 469 (M + H)⁺, 164, 160。

実施例 2 (92) N- [3- (4- { (2E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] -4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.12 ;

Massデータ : 473 (M + H)⁺, 164, 160。

実施例 2 (93) 4- (アセチルアミノ) -N- [3- (4- { (2E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 2.94 ;

Massデータ : 512 (M + H)⁺, 353, 160。

実施例 2 (94) N- [3- (4- { (2E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] イソニコチンアミド

HPLC保持時間 (分) : 2.78 ;

Massデータ : 456 (M + H)⁺, 297, 160。

実施例 2 (95) N- [3- (4- { (2E) -3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] -4-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.09 ;

Massデータ : 485 (M + H)⁺, 326, 160。

実施例 2 (96) N- {3- [4- (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 420 (M + H)⁺。

実施例 2 (97) N- {3- [4- (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Massデータ : 434 (M + H)⁺。

実施例 2 (98) N- {3- [4- (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.39 ;

Massデータ : 438 (M + H)⁺。

実施例 2 (99) N- {3- [4- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Massデータ : 464 (M + H)⁺。

実施例 2 (100) N- {3- [4- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.00 ;

Massデータ : 468 (M + H)⁺。

実施例 2 (101) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.23 ;

Massデータ : 446 (M + H)⁺。

実施例 2 (102) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Massデータ : 460 (M + H)⁺。

実施例 2 (103) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2, 4-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 474 (M + H)⁺, 178。

実施例 2 (104) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラ

ジン-1-イル] ベンジル} - 2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 474 (M + H)⁺。

実施例 2 (105) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.32 ;

Massデータ : 460 (M + H)⁺。

実施例 2 (106) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.26 ;

Massデータ : 460 (M + H)⁺。

実施例 2 (107) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Massデータ : 464 (M + H)⁺。

実施例 2 (108) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} イソニコチンアミド

HPLC保持時間 (分) : 2.89 ;

Massデータ : 447 (M + H)⁺。

実施例 2 (109) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 2- (4-メチルフェニル) アセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Massデータ : 474 (M + H)⁺。

実施例 2 (110) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 4-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.24 ;

Massデータ : 476 (M + H)⁺。

実施例 2 (111) N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Massデータ : 399 (M + H)⁺。

実施例 2 (112) 4-メチル-N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Massデータ : 413 (M + H)⁺。

実施例 2 (113) 2, 4-ジメチル-N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.5 ;

Massデータ : 427 (M + H)⁺。

実施例 2 (114) 3-メチル-N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.48 ;

Massデータ : 413 (M + H)⁺。

実施例 2 (115) 4-フルオロ-N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Massデータ : 417 (M + H)⁺。

実施例 2 (116) 4-メトキシ-N- {4- [1- (4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.41 ;

Massデータ : 429 (M + H)⁺。

実施例 2 (117) N- {4- [1- (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Massデータ : 429 (M + H)⁺。

実施例 2 (118) 4-メトキシ-N- {4- [1- (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.35 ;

Massデータ: 445 (M + H)⁺。

実施例 2 (119) 4-メトキシ-N-(4-{1-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.22;

Massデータ: 493 (M + H)⁺。

実施例 2 (120) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.07;

Massデータ: 428 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (121) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.17;

Massデータ: 442 (M + H)⁺, 164。

実施例 2 (122) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-2, 4-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.21;

Massデータ: 456 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (123) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.20;

Massデータ: 456 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (124) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.17;

Massデータ: 442 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (125) N-(4-{1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.09;

Massデータ: 442 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (126) N- (4- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.12 ;

Massデータ : 446 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (127) 4- (アセチルアミノ) -N- (4- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 2.94 ;

Massデータ : 485 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (128) N- (4- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -4-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.10 ;

Massデータ : 458 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (129) N- {4- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Massデータ : 445 (M + H)⁺。

実施例 2 (130) N- {4- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.48 ;

Massデータ : 459 (M + H)⁺。

実施例 2 (131) N- {4- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 4-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Massデータ : 473 (M + H)⁺。

実施例 2 (132) N- {4- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Massデータ : 473 (M + H)⁺。

実施例 2 (133) N- {4- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペリ

ジン-4-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Massデータ : 459 (M + H)⁺。

実施例 2 (134) N- {4- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペリ
ジン-4-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Massデータ : 459 (M + H)⁺。

実施例 2 (135) N- {4- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペリ
ジン-4-イル] ベンジル} -4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Massデータ : 463 (M + H)⁺, 151。

実施例 2 (136) N- {4- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペリ
ジン-4-イル] ベンジル} -4-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.41 ;

Massデータ : 475 (M + H)⁺。

実施例 2 (137) N- {4- [1- (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-
イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.35 ;

Massデータ : 424 (M + H)⁺。

実施例 2 (138) N- {4- [1- (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-
イル] ベンジル} -4-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Massデータ : 440 (M + H)⁺。

実施例 2 (139) N- {4- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-
イル] ベンジル} イソニコチンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.05 ;

Massデータ : 420 (M + H)⁺。

実施例 2 (140) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリ
ジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.26 ;

Massデータ : 445 (M + H)⁺。

実施例 2 (141) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 459 (M + H)⁺。

実施例 2 (142) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 4-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.39 ;

Massデータ : 473 (M + H)⁺。

実施例 2 (143) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.39 ;

Massデータ : 473 (M + H)⁺。

実施例 2 (144) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 459 (M + H)⁺。

実施例 2 (145) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.32 ;

Massデータ : 459 (M + H)⁺。

実施例 2 (146) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.32 ;

Massデータ : 463 (M + H)⁺。

実施例 2 (147) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Massデータ: 475 (M + H)⁺。

実施例 2 (148) N- {3- [1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.36;

Massデータ: 413 (M + H)⁺。

実施例 2 (149) N- {3- [1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.44;

Massデータ: 427 (M + H)⁺。

実施例 2 (150) 4-フルオロ-N- {3- [1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.41;

Massデータ: 431 (M + H)⁺。

実施例 2 (151) 4-メトキシ-N- {3- [1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.37;

Massデータ: 443 (M + H)⁺。

実施例 2 (152) N- (3- {1- [4- (メチルスルホニル) ベンジル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.20;

Massデータ: 461 (M + H)⁺。

実施例 2 (153) 3-メチル-N- (3- {1- [4- (メチルスルホニル) ベンジル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル} ベンジル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.30;

Massデータ: 475 (M + H)⁺。

実施例 2 (154) 2-メチル-N- (3- {1- [4- (メチルスルホニル)

) ベンジル] - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル| ベンジル)
ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Massデータ : 475 (M + H)⁺。

実施例 2 (155) 4-フルオロ-N- (3- {1- [4- (メチルスルホニ
ル) ベンジル] - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル| ベンジル
) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Massデータ : 479 (M + H)⁺。

実施例 2 (156) N- (3- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] -
1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル| ベンジル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

Massデータ : 426 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (157) N- (3- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] -
1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル| ベンジル) - 4-メチルベ
ンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.20 ;

Massデータ : 440 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (158) N- (3- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] -
1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル| ベンジル) - 3-メチルベ
ンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.20 ;

Massデータ : 440 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (159) N- (3- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] -
1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル| ベンジル) - 2-メチルベ
ンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.15 ;

Massデータ : 440 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (160) N- (3- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] -

1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル} ベンジル) -4-フルオロ
ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.14 ;

Massデータ : 444 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (161) N- (3- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] -
1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル} ベンジル) イソニコチンア
ミド

HPLC保持時間 (分) : 2.81 ;

Massデータ : 427 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (162) N- (3- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] -
1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル} ベンジル) -4-メトキシ
ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.14 ;

Massデータ : 456 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (163) N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) -1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Massデータ : 443 (M + H)⁺, 151。

実施例 2 (164) N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) -1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} -4-メチルベンズ
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3.50 ;

Massデータ : 457 (M + H)⁺。

実施例 2 (165) N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) -1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} -2, 5-ジメチル
ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Massデータ : 471 (M + H)⁺。

実施例 2 (166) N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) -1,

2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 3-メチルベンズ
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3.50 ;

Massデータ : 457 (M + H)⁺, 151。

実施例 2 (167) N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) - 1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 2-メチルベンズ
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Massデータ : 457 (M + H)⁺。

実施例 2 (168) N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) - 1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-フルオロベン
ズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.46 ;

Massデータ : 461 (M + H)⁺。

実施例 2 (169) N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) - 1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-メトキシベン
ズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.43 ;

Massデータ : 473 (M + H)⁺, 151。

実施例 2 (170) N- {3- [1- (3-クロロ-4-メトキシベンジル)
- 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-フルオ
ロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.46 ;

Massデータ : 465 (M + H)⁺。

実施例 2 (171) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.28 ;

Massデータ : 443 (M + H)⁺。

実施例 2 (172) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1,

2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-メチルベンズ
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 457 (M + H)⁺。

実施例 2 (173) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 2, 4-ジメチル
ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.41 ;

Massデータ : 471 (M + H)⁺。

実施例 2 (174) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 2, 5-ジメチル
ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Massデータ : 471 (M + H)⁺。

実施例 2 (175) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 3-メチルベンズ
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3.37 ;

Massデータ : 457 (M + H)⁺。

実施例 2 (176) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 2-メチルベンズ
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Massデータ : 457 (M + H)⁺。

実施例 2 (177) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4-フルオロベン
ズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.32 ;

Massデータ : 461 (M + H)⁺。

実施例2 (178) 4-(アセチルアミノ)-N-{3-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]ベンジル}ベンズアミド

HPLC保持時間(分): 3.12;

Massデータ: 500 (M + H)⁺。

実施例2 (179) N-{3-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]ベンジル}イソニコチンアミド

HPLC保持時間(分): 2.94;

Massデータ: 444 (M + H)⁺, 151。

実施例2 (180) N-{3-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]ベンジル}-2-(4-メチルフェニル)アセトアミド

HPLC保持時間(分): 3.36;

Massデータ: 471 (M + H)⁺。

実施例2 (181) N-{3-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]ベンジル}-4-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間(分): 3.31;

Massデータ: 473 (M + H)⁺。

実施例2 (182) N-{3-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンジル}-4-(メチルチオ)ベンズアミド

HPLC保持時間(分): 3.41;

Massデータ: 462 (M + H)⁺。

実施例2 (183) N-(3-{4-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}ベンジル)-4-(メチルチオ)ベンズアミド

HPLC保持時間(分): 3.19;

Massデータ: 475 (M + H)⁺, 134。

実施例2 (184) N-{3-[4-(2,4-ジメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]ベンジル}-4-(メチルチオ)ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.46 ;

Massデータ : 492 (M + H)⁺。

実施例 2 (185) N- [3- (4- { (2E) - 3- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] プロピ-2-エン-1-イル} ピペラジン-1-イル) ベンジル] - 4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.18 ;

Massデータ : 501 (M + H)⁺, 160。

実施例 2 (186) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} - 4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.35 ;

Massデータ : 492 (M + H)⁺。

実施例 2 (187) N- {4- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.52 ;

Massデータ : 491 (M + H)⁺。

実施例 2 (188) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} - 4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.39 ;

Massデータ : 491 (M + H)⁺。

実施例 2 (189) N- (3- {1- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル} ベンジル) - 4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Massデータ : 472 (M + H)⁺, 134。

実施例 2 (190) N- {3- [1- (2, 4-ジメトキシベンジル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} - 4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Massデータ : 489 (M + H)⁺。

実施例 2 (191) N- {3- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ベンジル} -4- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Massデータ : 489 (M + H)⁺。

実施例 2 (192) N- {3- [4- (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Massデータ : 931 (2M + H)⁺, 466 (M + H)⁺。

実施例 2 (193) N- {3- [4- (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2, 6-ジメトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Massデータ : 959 (2M + H)⁺, 480 (M + H)⁺。

実施例 2 (194) 2-クロロ-N- {3- [4- (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Massデータ : 907 (2M + H)⁺, 454 (M + H)⁺。

実施例 2 (195) N- {3- [4- (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} キノリン-4-カルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

Massデータ : 941 (2M + H)⁺, 471 (M + H)⁺, 236。

実施例 2 (196) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-フルオロベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Massデータ : 927 (2M + H)⁺, 464 (M + H)⁺。

実施例 2 (197) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -3-メトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Massデータ : 951 (2M + H)⁺, 476 (M + H)⁺。

実施例 2 (198) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Massデータ : 514 (M + H)⁺。

実施例 2 (199) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Massデータ : 514 (M + H)⁺。

実施例 2 (200) 3- (アセチルアミノ) -N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.12 ;

Massデータ : 503 (M + H)⁺。

実施例 2 (201) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Massデータ : 983 (2M + H)⁺, 492 (M + H)⁺。

実施例 2 (202) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4- エチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Massデータ : 947 (2M + H)⁺, 474 (M + H)⁺。

実施例 2 (203) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2, 6-ジメトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Massデータ : 506 (M + H)⁺。

実施例 2 (204) 2-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

Massデータ : 959 (2M + H)⁺, 480 (M + H)⁺。

実施例 2 (205) 3-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベン

ジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Massデータ : 959 (2M + H)⁺, 480 (M + H)⁺。

実施例 2 (206) 4-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベン
ジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Massデータ : 987 (2M + H)⁺, 494 (M + H)⁺。

実施例 2 (207) 3-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベン
ジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.45 ;

Massデータ : 987 (2M + H)⁺, 494 (M + H)⁺。

実施例 2 (208) 4-シアノ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベン
ジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

Massデータ : 941 (2M + H)⁺, 471 (M + H)⁺。

実施例 2 (209) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラ
ジン-1-イル] ベンジル} -3, 4-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Massデータ : 947 (2M + H)⁺, 474 (M + H)⁺。

実施例 2 (210) 6-クロロ-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベン
ジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ニコチンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.23 ;

Massデータ : 961 (2M + H)⁺, 481 (M + H)⁺。

実施例 2 (211) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラ
ジン-1-イル] ベンジル} キノリン-4-カルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3.03 ;

Massデータ : 993 (2M + H)⁺, 497 (M + H)⁺, 347, 151。

実施例 2 (212) 4-tert-ブチル-N- {3- [4- (3, 4-ジメトキ
シベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

Massデータ : 502 (M + H)⁺。

実施例 2 (213) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -2-フランアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Massデータ : 871 (2M + H)⁺, 436 (M + H)⁺。

実施例 2 (214) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -3-メトキシ-4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Massデータ : 979 (2M + H)⁺, 490 (M + H)⁺。

実施例 2 (215) N- {3- [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ベンジル} -4- (ジメチルアミノ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Massデータ : 977 (2M + H)⁺, 489 (M + H)⁺。

実施例 2 (216) 2-クロロ-N- {4- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Massデータ : 905 (2M + H)⁺, 453 (M + H)⁺。

実施例 2 (217) 2-クロロ-N- {4- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} イソニコチンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Massデータ : 907 (2M + H)⁺, 454 (M + H)⁺。

実施例 2 (218) N- {4- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} キノリン-4-カルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Massデータ : 939 (2M + H)⁺, 470 (M + H)⁺, 235.5.

実施例 2 (219) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Massデータ: 513 (M + H)⁺。

実施例 2 (220) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.38;

Massデータ: 513 (M + H)⁺。

実施例 2 (221) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2- (メチルチオ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.33;

Massデータ: 981 (2M + H)⁺, 491 (M + H)⁺。

実施例 2 (222) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-エチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.45;

Massデータ: 945 (2M + H)⁺, 473 (M + H)⁺。

実施例 2 (223) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 4-ジメトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.36;

Massデータ: 505 (M + H)⁺, 355, 151。

実施例 2 (224) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間 (分): 3.27;

Massデータ: 919 (2M + H)⁺, 460 (M + H)⁺, 310, 151。

実施例 2 (225) 2-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.31;

Massデータ: 957 (2M + H)⁺, 479 (M + H)⁺。

実施例 2 (226) 3-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分): 3.42;

Massデータ: 957 (2M + H)⁺, 479 (M + H)⁺。

実施例 2 (227) 4-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -3-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Massデータ : 985 (2M + H)⁺, 493 (M + H)⁺。

実施例 2 (228) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -3, 5-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Massデータ : 945 (2M + H)⁺, 473 (M + H)⁺。

実施例 2 (229) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 3-ジメチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Massデータ : 945 (2M + H)⁺, 473 (M + H)⁺。

実施例 2 (230) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2, 3-ジメトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 505 (M + H)⁺。

実施例 2 (231) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -3, 4-ジメトキシベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Massデータ : 505 (M + H)⁺。

実施例 2 (232) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} キノリン-3-カルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3.12 ;

Massデータ : 991 (2M + H)⁺, 496 (M + H)⁺, 346, 151。

実施例 2 (233) 2-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} イソニコチンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

Massデータ : 959 (2M + H)⁺, 480 (M + H)⁺。

実施例 2 (234) 2-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベン

ジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -6-メチルイソニコチンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Massデータ : 987 (2M + H)⁺, 494 (M + H)⁺。

実施例 2 (235) 4-tert-ブチル-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Massデータ : 501 (M + H)⁺。

実施例 2 (236) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -2-フランアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.18 ;

Massデータ : 869 (2M + H)⁺, 434 (M + H)⁺。

実施例 2 (237) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -3-メトキシ-4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Massデータ : 977 (2M + H)⁺, 489 (M + H)⁺。

実施例 2 (238) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4-メトキシ-2-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Massデータ : 977 (2M + H)⁺, 489 (M + H)⁺。

実施例 2 (239) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -4- (ジメチルアミノ) ベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Massデータ : 975 (2M + H)⁺, 488 (M + H)⁺。

実施例 2 (240) N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -3-フルオロ-4-メチルベンズアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Massデータ : 953 (2M + H)⁺, 477 (M + H)⁺。

実施例 3 5-クロロ-2- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオ

ン・塩酸塩

参考例 3 で製造した化合物 (318mg) のトルエン (20ml) 溶液に 5-クロロ-2-ベンゾフラン-1, 3-ジオン (186mg) を加えた。反応混合物を 120℃ で 6 日間攪拌した。反応混合物に 1N 塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (12mg) を得た。

TLC: R_f 0.48 (ジクロロメタン: メタノール = 10:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.86-7.81 (m, 2H), 7.33(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14(s, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 4.78(s, 2H), 4.26(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H)。

[生物化学的実施例]

一般式 (I) で示される本発明化合物が、CCR5 拮抗薬としての活性を有することは、例えば、以下の実験によって証明された。

【0152】

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

(1) ヒト CCR5 遺伝子の単離

ヒト胎盤 cDNA は、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCR プライマーである hCCR5XbaI-F1: 5' -AGCTAGTCTAGATCCGTTCCCTACAAGAACTCTCC-3' (配列番号 1) および hCCR5XbaI-R1: 5' -AGCTAGTCTAGAGTGCAACAAC TCTGACTGGGTCAACA-3' (配列番号 2) は、GenBank U54994 の配列に基き設計した。

【0153】

ヒト胎盤 cDNA を鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR 反応 (9

5℃で2分→[95℃で30秒、60℃で45秒、72度で1分]×35回)を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素XbaIで切断した。切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsrにDNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) を用いて連結し、大腸菌DH5 α に形質転換した。このプラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5を調製し、DNA配列を確認した。

(2) CHO細胞の培養

CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50 U/ml)、ストレプトマイシン (50 mg/ml) 含有) を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、上記にブラストサイジン (5 mg/ml) を添加し、培養した。

(3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5をCHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。48時間後、5 mg/mlのブラストサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

(4) RANTESとCCR5の結合 (RANTESのCaイオン一過性上昇誘導活性) に対する阻害実験

樹立したヒトCCR5安定過剰発現CHO細胞 (CCR5/CHO細胞) を、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50 U/ml)、ストレプトマイシン (50 mg/ml) 含有) に懸濁し、96穴プレートに 3.0×10^6 細胞/穴となるように播種した。37℃で1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12培地 (Fura-2AM (5 μ M)、Probenecid (2.5mM) およびHEPES (20mM; pH7.4) 含有) を80 μ l/穴添加し、遮光状態で、37℃で1時間インキュベートした。1×Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で2回洗浄した後、同溶液を100 μ l/穴添加した。このFura-2AMを取り込んだCCR5/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で希釈した組み換えヒトRANTES (PeproTech) を、最終濃度10 nM添加した。ヒトRANTESによって誘導される細胞内Ca²⁺濃度の一過性上昇を、96穴用Ca²⁺検出器 (浜松ホト

ニクス)を用いて測定し、試験化合物の阻害率(%)を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = (E_c - E_a) / E_c \times 100$$

E_c : RANTESによる Ca^{2+} 一過性上昇の測定値

E_a : 試験化合物を添加した時のRANTESによる Ca^{2+} 一過性上昇の測定値

その結果、本発明化合物は、 $30 \mu M$ で80%以上の阻害を示した。例えば、実施例1化合物は、 IC_{50} 値が $4.16 \mu M$ であった。

[製剤実施例]

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

・ 4-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド・塩酸塩	-----5.0 g
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)	-----0.2 g
・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)	-----0.1 g
・ 微結晶セルロース	-----4.7 g

製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

・ 4-クロロ-N- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} ベンズアミド・塩酸塩	-----2.0 g
・ マンニトール	-----20 g
・ 蒸留水	-----500ml

【0154】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Heterocycle containing nitrogen atom derivatives

<130> AKJP-15

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Forward primer

hCCR5Xbal

<400> 1

agctagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Revese primer

hCCR5Xbal

<400> 2

agctagtcta gagtgcacaa ctctgactgg gtcacca

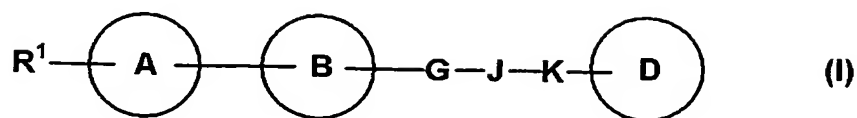
37

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、すべての記号は明細書に記載の通り。) で示される化合物、またはそれらの塩を含有してなる医薬組成物に関する。

【効果】 一般式 (I) で示される化合物は、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、または HIV 感染 (例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染 (後天性免疫不全症候群等)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等) の予防および/または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-114172
受付番号	50300647428
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 4月21日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 4月18日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 1 4 1 7 2

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 8 5 9 8 3]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

氏 名

小野薬品工業株式会社